

제 1형 신경섬유종증에 동반된 위를 침범한 악성 림프종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, *진단병리학교실

이덕용 · 정준표 · 지상원 · 김정환 · 박종관
이세준 · 문병수 · 이관식 · 이상인 · 신은아*

A Case of Malignant B-Cell Lymphoma Involving the Stomach in a Patient with Neurofibromatosis Type 1

Dok Yong Lee, M.D., Jun Pyo Chung, M.D., Sang Won Ji, M.D., Jung Hwan Kim, M.D.,
Jong Kwan Park, M.D., Se Joon Lee, M.D., Byoung Soo Moon, M.D., Kwan Sik Lee, M.D.,
Sang In Lee, M.D. and Eun Ah Shin, M.D.*

Departments of Internal Medicine and *Diagnostic Pathology
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

제 1형 신경섬유종증은 상염색체 우성으로 유전되는 유전성 질환으로 전형적인 예에서 전신에 산재하는 신경섬유종, cafe-au-lait spot 및 홍체의 Lisch nodule 등을 볼 수 있다. 이와 함께 다양한 선천성 기형, 정신 박약, 다른 장기의 종양 등 여러 형태의 이상 소견들이 동반된다. 특히 정상인보다 2~5배 이상 높은 종양 발생률을 보이며, 이 종양들에는 수막종, 신경교종, 신경아세포종, 신경섬유초종, 갈색세포종 및 급성 비림프성 백혈병 등이 주종을 이루고 있다. 신경섬유종증과 악성 림프종의 병발도 보고되고 있으나, 아직 두 질환의 연관성은 뚜렷하지 않다. 한편, 제 1형 신경섬유종증에 동반될 수 있는 위장관의 종양은 신경섬유종, 신경절성 신경종, 평활근육종 및 신경섬유초종 등으로서 신경섬유종증 환자에서 위장관 종양이 발견되면 일단 신경계 종양으로 생각하는 것이 일반적이다. 국내에서는 폐암, 갈색세포종 및 위장관 종양 등이 병발한 신경섬유종증이 보고된 바 있으나, 악성 림프종과 병발하였다는 보고는 찾아볼 수 없었다. 저자들은 제 1형 신경섬유종증을 가진 70세 여자 환자에서, 위에 발생한 궤양-윤기형 종괴의 내시경적 생검을 통해 악성 림프종을 진단할 수 있었던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 제 1형 신경섬유종증, 악성 림프종, 위

서 론

신경섬유종증(neurofibromatosis)은 1882년 Von Recklinghausen이 처음 기술한 질환으로 산발적 또는 상염색체 우성으로 유전되어 발생하며, 외국에서는 3,000~4,000

명당 1명 정도로 나타나는 비교적 흔한 질환이다.¹⁻³ 신경섬유종증은 말초성인 1형과 중심성인 2형으로 나눌 수 있는데,⁴ 제 1형 신경섬유종증의 전형적인 예에서 3가지의 특징적인 소견들, 즉 전신에 산재하는 신경섬유종, cafe-au-lait spot으로 불리는 피부의 색소 침착 및 홍체의 색소성 과오종인 Lisch nodule 등을 볼 수 있다.^{1,4} 이와 함께 다양한 선천성 기형, 정신 박약, 다른 장기의 종양 등 여러 형태의 이상 소견들이 동반되는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 특히 정상인보다 2~5배 이상 높은 종양 발생률을 보이며,^{1,4} 이 종양들에는 수막종, 신경교종, 신경아세포종, 신경섬유초종, 갈색세포종,

접수 : 2002년 10월 25일, 승인 : 2003년 1월 21일

연락처 : 정준표, 서울시 강남구 도곡동 146-92

우편번호: 135-270, 영동세브란스병원 내과

Tel: 02-3497-3310, Fax: 02-3463-3882

E-mail: chungjp@yumc.yonsei.ac.kr

Wilms 종양 및 급성 비림프성 백혈병 등이 주종을 이루고 있다.⁵⁻⁷ 신경섬유종증과 악성 림프종의 병발도 보고되고 있는데,^{7,8} 소아를 대상으로 한 보고에 의하면 신경섬유 종증에서 악성 림프종이 발생할 상대 위험도는 10.0 (95% 신뢰구간 3.3~23.4)이라고 하였다.⁸ 한편 제 1형 신경섬유종증에 동반될 수 있는 위장관의 종양은 신경섬유종, 신경절성신경종, 평활근육종 및 신경섬유초종 등으로서⁹⁻¹² 신경섬유종증 환자에서 위장관 종양이 발견되면 일단 신경계 종양으로 생각하는 것이 일반적이다. 국내에서는 폐암,¹³ 갈색세포종¹⁴ 및 위장관 종양 등이¹⁰⁻¹² 병발한 신경섬유종증이 보고된 바 있으나, 악성 림프종과 병발하였다는 보고는 없었다. 저자들은 제 1형 신경섬유종증을 가진 70세 여자 환자에서 위에 발생한 궤양-윤기형 종괴의 내시경적 생검을 통해 악성 림프종을 진단할 수 있었던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

70세 여자가 내원 2개월 전부터 발생한 소화불량과 상복부 불쾌감으로 내원하였다. 환자는 89년 11월 찌르거나 무시병으로 입원 치료를 받은 외에는 특이 사항 없었다. 가족력에서 신경섬유종증을 진단 받은 가족은 없었다고 한다. 내원 당시 전신 신체 검사에서 체온은 36.7°C, 맥박 분당 86회, 혈압 150/80 mmHg였으며, 의식은 명료하였으나 만성 병색을 보였다. 전신의 피부에 다양한 크기의 달걀색 색소침착(cafe-au-lait spots) 및 다양한 크기의 결절이 산재되어 있었다(Fig. 1). 흉부 진찰에서 특이 사항은 없었으며, 복부 진찰에서 좌하부에 5×



Figure 1. Photographic findings of the skin. Cafe-au-lait spots and multiple cutaneous nodules are shown.

5 cm 크기의 촉진되는 종괴가 있었고 직접 압통이 있었다. 양측 하지의 함요 부종이나 늑골 척추각의 압통은 없었다. 입원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 6,500/mm³ (호중구 67.5%, 림프구 26.1%, 단구 4.2%, 호산구 2.1%, 호염구 0.1%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 322,000/mm³이었고, 혈액응고검사, 간기능 검사, 신기능 검사 및 전해질 검사는 정상이었으며, β -2 microglobulin은 1.1 μ g/mL이었다.

입원 전 외래에서 시행한 피부 결절에 대한 조직 검사에서 신경섬유종이 확인되었다. 상부 위장관 내시경 검사에서 위체부 상부의 대만부에 직경 약 5 cm 크기의 궤양-윤기형 종괴가 관찰되었으며(Fig. 2), 조직 검사에서 CD 20 (B 림프구 표지자) 양성 및 CD 3 (T 림프

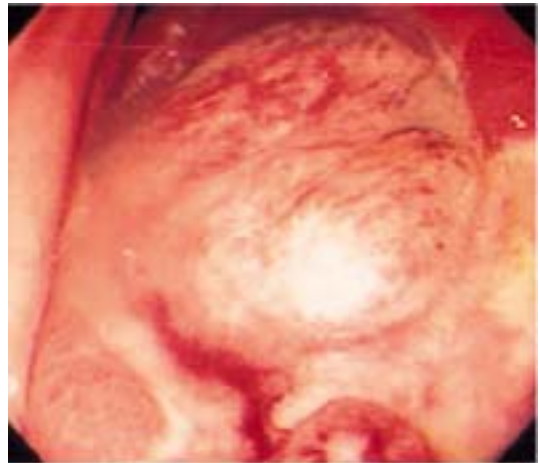


Figure 2. Endoscopic finding. A huge (about 5 cm) ulcerofungating mass is noted on the greater curvature of the upper body.

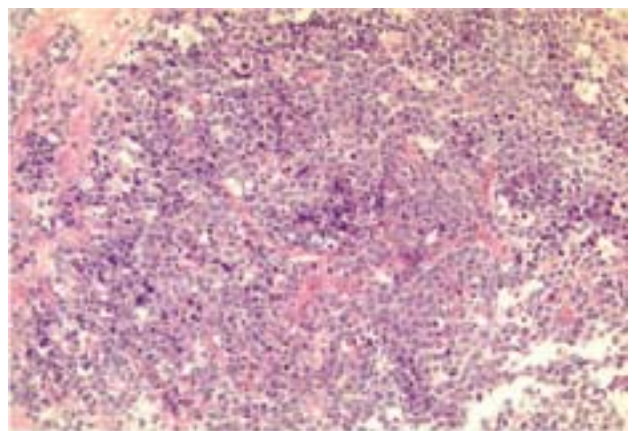


Figure 3. Microscopic findings of the biopsied specimen from the stomach. Diffuse small and large lymphocytic infiltration is shown. Infiltrating cells were positive for CD 20 (B cell marker) and negative for CD 3 (T cell marker).

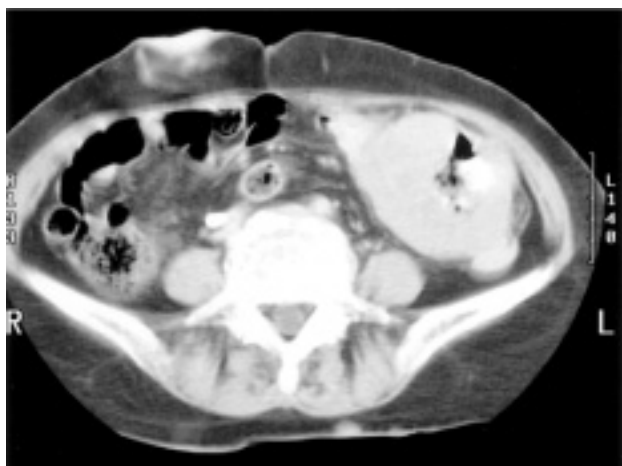


Figure 4. Abdominal CT scan finding. A huge (about 7 cm) bowel-related soft tissue mass lesion is shown in the left lower abdomen.

구 표지자) 음성인 B-세포 미만성 혼합성 대세포 림프종으로 진단되었다(Fig. 3). 병기 결정을 위해 시행한 전신 전산화 단층 촬영에서 갑상선의 좌-우엽에 각각 1개의 종괴가 관찰되었고, 폐의 우하엽에서도 1×1.5 cm의 결절이 관찰되었다. 종격동과 좌측 늑골에서도 다발성 결절이 관찰되었으며, 좌상복부와 우상복부에 장과 연관된 종괴가 각각 관찰되었다(Fig. 4). 종괴와 장과의 연관성을 알아보기 위하여 시행한 대장 조영술에서는 특이 소견이 없었지만, 소장 조영술에서 근위부 공장 회장의 점막 이상이 관찰되었다. 중추 신경계 이상을 평가하기 위하여 시행한 뇌 전산화 단층 촬영은 정상이었다. 골수조직검사서 악성 세포의 침윤 소견은 없었으나, 갑상선 종괴에 대한 세침 흡인 검사에서 소세포와 대세포성 림프구 침윤의 소견이 있어 림프종 전이를 강력히 시사하였다.

Modified Ann-Arbor stage system에서 IV_E 병기로 진단하고 CHOP (cytoxan, adriamycin, vincristine, prednisolone) regimen으로 전신항암화학요법을 시행하였다. 3회의 전신항암화학요법 후, 환자는 급성 복통으로 인하여 응급실을 통해 다시 입원하였다. 입원 후 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 복부에 있던 종괴는 소실되었지만, 천공에 의한 범발성 복막염의 소견이 관찰되었으며, 환자는 결국 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

제 1형 신경섬유종증은 환자들의 수명이 정상인에 비해 15년 정도 짧거나 또는 평균 사망 연령이 43세

정도로 비교적 조기에 사망하는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 사망 원인 중 반 수 이상이 악성 종양에 의한 것으로 알려져 있으며, 고혈압도 중요한 사망 원인의 하나이다.¹⁵ 본 증례에서와 같은 신경섬유종증에서의 악성 림프종은 소아에서는 상대 위험도 10.0 정도로 많이 발생하는 것으로 보고되기도 하였으나,⁸ 성인에서는 비교적 드문 편이며 대부분 비호지킨 림프종이다.^{16,17} 신경섬유종증에 동반된 호지킨 림프종도 1에 보고되고 있는데,¹⁸ 신경섬유종증에 동반된 림프종 증례들은 대부분 전신 림프절 종대로 발현한 경우였다. 이와 달리 저자들의 증례는 소화관 증상으로 내원하여 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 결과 위에서 궤양-윤기형 종괴를 관찰하였고, 내시경 당시에는 환자의 기저 질환을 고려할 때, 악성화된 신경섬유종을 의심하였으나 조직 검사에서 B-세포 악성 림프종으로 진단된 경우였다. 위 신경섬유종은 단독으로 발생하기도 하지만¹⁹ 대부분 신경섬유종증에 합병되어 발생한다.¹⁰⁻¹²

신경섬유종증에서 악성 종양의 병발이 빈번한 이유에 대해서는 알려져 있지 않지만, 악성 종양이 어떤 가계에 빈발하는 것으로 보아 역시 유전자에 문제가 있을 것으로 추정되고 있다.⁵ 신경섬유종증에 관여하는 유전자(neurofibromatosis 1 gene, NF1 gene)가 밝혀져 있으며, 이 유전자는 neurofibromin이라는 단백을 생산한다.⁵ Neurofibromin의 기능에 대해서는 아직 완전하게 알려져 있지는 않지만 ras-GTP를 ras-GDP로 가수분해하는 GTPase activating protein (GAP) domain을 포함하는 것으로 알려져 있다.⁵ 즉 NF1 유전자는 암억제 유전자로 생각되고 있기 때문에 NF1 유전자의 돌연변이가 신경섬유종증에서의 암발생과 관련이 있을 것으로 추정되나 아직 그러한 돌연변이는 밝혀진 바 없다.⁵ 그러나 일반 대중에서 암 발생에 관여하는 것으로 잘 알려져 있는 유전자의 변이가 신경섬유종증 환자에서 있을 경우 암발생 위험이 일반 대중보다 높을 가능성을 배제할 수는 없다. 신경섬유종증과 악성 림프종의 연관성 및 병인에 대해서는 향후 더 많은 증례를 대상으로 한 관찰 및 연구가 필요하다고 하겠다.

신경섬유종증에서 발생한 악성 종양의 예후는 신경섬유종증이 없는 환자에서 발생한 같은 종류의 암과 차이가 없는 것으로 알려져 있으며, 따라서 치료에 있어 차이가 있을 필요는 없다.⁴ 림프종은 대부분 전신 질환으로서 항암화학요법과 같은 전신요법이 치료의 근간이 되며, 수술 및 방사선 치료와 같은 국소요법은 보조적으로 사용하는 것이 원칙이다. 특히 수술은 그동안 위장관 림프종의 치료에 많이 사용되어 왔지만, 항

암화학요법과 방사선치료만으로도 수술적 절제에 필적하는 치료성적을 거둘 수 있어 최근에는 위장관 기능을 살리는 방향의 치료가 추천되고 있다.²⁰ 본 증례는 악성 림프종의 IV_E 병기로서 전혀 수술을 고려할 상황이 아니었기 때문에 CHOP regimen을 사용한 전신항암 화학요법을 시행하였으며, 3차에 걸친 항암제 투여로 치료에 대한 반응은 있었으나 장천공으로 인한 범발성 복막염 및 패혈증으로 사망하였다. 위장관 림프종의 치료에 있어 전신항암화학요법보다 수술적 절제가 선호되어 왔던 이유 중의 하나는 심한 출혈이나 천공의 위험이 있기 때문이었는데, 결국 본 환자에서는 천공을 경험하게 되었다. 따라서 위장관 림프종을 전신항암화학요법으로 치료할 경우에는 여전히 장 천공에 대한 대비가 필요한 것으로 생각한다.

결론적으로 저자들은 제 1형 신경섬유종증에 동반된 위를 침범한 악성 림프종 1예를 국내에서는 처음으로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이며, 이를 계기로 제 1형 신경섬유종증에 동반될 수 있는 악성 종양에 대한 관심이 이어지길 기대한다.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1, an autosomal dominant disorder, is clinically characterized by the presence of café-au-lait spots and cutaneous neurofibromas. Malignancy is a frequently cited and feared complication of neurofibromatosis. Neurofibromatosis has been reported to be associated with some CNS tumors, neurofibrosarcoma, pheochromocytoma, and nonlymphocytic leukemia. Also malignant lymphoma may develop in patients with neurofibromatosis. In Korea, only a case of lung cancer and a case of pheochromocytoma have been reported to develop in patients with neurofibromatosis type 1. Recently, we experienced a case of malignant lymphoma involving the stomach in a 70-year-old woman with neurofibromatosis type 1. An esophagogastroduodenoscopy revealed a 5 cm sized ulcerofungating mass on the greater curvature of the upper body. Histologic diagnosis of the biopsied specimen was B-cell diffuse small and large cell lymphoma. This case illustrates that malignant lymphoma should be included in the differential diagnosis of gastric tumors in patients with neurofibromatosis type 1. (**Korean J Gastrointest Endosc 2003;26:90-93**)

Key Words: Malignant lymphoma, Neurofibromatosis type 1, Stomach

참 고 문 헌

1. Lakkis MM, Tennekoon GI. Neurofibromatosis type 1. I. General overview. *J Neurosci Res* 2000;62:755-763.
2. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2000; 97:119-127.
3. Karnes PS. Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1071-1076.
4. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Child's Nerv Syst* 1999;15:295-308.
5. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist* 2000;5:477-485.
6. Poyhonen M, Niemela S, Herva R. Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:139-143.
7. Shearer P, Parham D, Kovnar E, et al. Neurofibromatosis type I and malignancy: review of 32 pediatric cases treated at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:78-83.
8. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994;969-972.
9. Lukash WM, Morgan RI, Sennett CO, Neilson OF. Gastrointestinal neoplasm in von Recklinghausen's disease. *Arch Surg* 1966;92:905-908.
10. 이광길, 김광호, 김경선, 박기일, 최인준. 위 신경섬유종을 동반한 von Recklinghausen씨 병. *대한외과학회지* 1974;16:431-437.
11. 박미자, 김혜연, 원남희, 김인선, 이갑로, 백승룡. von Recklinghausen's disease에 병발한 위장관종양 2예 보고. *대한병리학회지* 1985;19:345-349.
12. 원용성, 김옥, 박태훈 등. von Recklinghausen's disease 환자의 위에서 동시 발생한 신경 섬유종 및 평활근종 1예. *대한소화기병학회지* 1991;23:580-584.
13. 김계영, 김재삼, 성낙현 등. 폐암을 동반한 신경섬유종증 Type 1 (von-Recklinghausen's disease) 1예. *대한내과학회지* 1997; 52:257-262.
14. 신영구, 김홍승, 김일희, 김윤미, 조미연, 정춘희. 신경섬유종에 동반된 양측성 갈색세포종 1예. *대한내분비학회지* 1997;12:478-484.
15. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001;68:1110-1118.
16. Matsuzaki M, Shimamoto Y, Yokoyama Y, et al. von Recklinghausen's disease associated with malignant lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 1989;30:382-386.
17. Itoh T, Tamegane T, Ohmae Y, Nakayama S. Malignant lymphoma occurring in a patient with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Rinsho Ketsueki* 1998;39:698-702.
18. Natori H, Tanaka K, Shiraishi K, et al. Hodgkin's disease in a patient with neurofibromatosis. *Am J Hematol* 1994;45:349.
19. 정준표, 정재복, 이상인 등. 위 신경섬유종 1예. *대한소화기병학회지* 1993;25:751-756.
20. 강윤구. 림프종, 도전과 기대. *Current Diagnosis & Management of Cancer* 2002;2:212.